

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.




This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Troubles du sommeil non respiratoires et diabète

Non-respiratory sleep disorders in diabetic patients

V. Bayon^{a,*}, D. Léger^a, J.-P. Laaban^b

^a Centre du sommeil et de la vigilance, centre de référence hypersomnies rares, hôpital Hôtel-Dieu, AP–HP, faculté de médecine Paris-5, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris, France

^b Service de pneumologie, hôpital Hôtel-Dieu, AP–HP, faculté de médecine Paris-5, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris, France

Reçu le 17 novembre 2009 ; accepté le 13 janvier 2010
 Disponible sur Internet le 18 février 2010

MOTS CLÉS

Diabète ;
 Insomnie ;
 Syndrome des jambes
 sans repos

KEYWORDS

Diabetes;
 Insomnia;
 Restless legs
 syndrome

Résumé Les troubles du sommeil et le diabète sont deux pathologies fréquentes en population générale. Si les relations entre apnées du sommeil et diabète sont de mieux en mieux connues, le patient diabétique présente d'autres troubles du sommeil comme des difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil. Des liens entre syndrome des jambes sans repos et diabète semblent aussi exister. Par ailleurs, le sommeil et ses troubles pourraient avoir une influence dans le développement du diabète. Ainsi, une meilleure évaluation et prise en charge des troubles du sommeil semblent indispensables chez les patients diabétiques.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Sleep disorders and diabetes are both highly prevalent in the general population. The links between sleep apnea and diabetes are now well-known, however, diabetic patients also complain of other sleep disorders such as insomnia or restless legs syndrome. Moreover, sleep and its troubles may also play a role in diabetes development. Thus, a better evaluation and management of sleep disorders seem to be essential for diabetic patients.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

En France, on estime la prévalence du diabète à environ 3% avec plus de 90% de patients présentant un diabète de type 2 [1,2]. S'il est actuellement communément admis que les patients diabétiques présentent une prévalence augmentée d'apnées du sommeil [3],

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : virginie.bayon@htd.aphp.fr (V. Bayon).

d'autres associations entre diabète et troubles non respiratoires du sommeil sont suggérées par certaines études. En effet, les maladies chroniques entraînent souvent une altération de la qualité du sommeil par différents mécanismes. De plus, les perturbations du sommeil pourraient entraîner des modifications métaboliques et endocriniennes et augmenter ainsi le risque de développer un diabète.

L'objet de cet article est d'étudier, à l'aide des publications récentes, les relations entre diabète et insomnie dans un premier temps puis, celles entre syndrome des jambes sans repos et diabète avant de voir dans une dernière partie les autres relations possibles entre diabète et troubles non respiratoires du sommeil.

Diabète et insomnie

Prévalence de l'insomnie chez les patients diabétiques

Quelques études ont montré que le diabète était associé à une fréquence plus élevée de troubles du sommeil [4,5] et l'on pense que l'insomnie pourrait jouer un rôle central dans la pathogénicité de certaines maladies somatiques et la dérégulation métabolique [6].

En 1993, une étude indienne a recherché la présence de troubles du sommeil chez 184 patients diabétiques comparés à 99 sujets témoins. Les troubles du sommeil étaient évalués à partir d'un questionnaire portant sur les symptômes suivants : difficultés d'endormissement, difficultés de maintien du sommeil et somnolence diurne excessive. Les résultats retrouvaient d'une façon globale des troubles du sommeil significativement plus élevés chez les patients diabétiques (33,7% versus 8,2%, $p < 0,01$). Aucun sujet témoin ne présentait de difficultés d'endormissement tandis que 20,6% des sujets diabétiques s'en plaignaient. Cependant, concernant les difficultés de maintien du sommeil, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (11,96% versus 7,38%). Au sein du groupe des patients diabétiques, il n'y avait pas non plus de différence pour les plaintes de sommeil entre les hommes et les femmes. En revanche, les patients diabétiques avec troubles du sommeil étaient plus jeunes que ceux sans trouble du sommeil et ils avaient un début plus précoce de la maladie. Il n'y avait cependant pas de différence entre les deux groupes (diabétiques et témoins) concernant la durée d'évolution du diabète [7].

Les résultats de cette étude étaient concordants avec ceux précédemment publiés par Gislason et Almqvist [4]. Dans leur étude sur la prévalence des troubles du sommeil et des maladies somatiques chez 3201 hommes suédois, les troubles du sommeil étaient plus fréquents chez les patients diabétiques. En effet, comparé au groupe de sujets non diabétiques, le groupe de 74 hommes diabétiques présentait davantage de plaintes d'insomnie de maintien du sommeil (21,9% versus 7,5%), plus de difficultés d'endormissement (21,1% versus 6,9%) et une somnolence plus importante (12,2% versus 5,7%).

En 2001, Skomro et al. ont comparé 58 patients diabétiques de type 2 avec 48 sujets témoins, appariés selon l'âge et le sexe [8]. Les résultats retrouvaient parmi les patients diabétiques un taux d'insomnie plus élevé (50% versus 31%,

$p = 0,04$). Les difficultés de maintien du sommeil étaient rapportées par 40% des patients diabétiques et 42,9% pré-sentaient à la fois des difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil. La consommation d'hypnotiques était plus élevée chez les diabétiques que dans la population témoin (26% versus 6%, $p = 0,02$). De plus, la proportion de patients diabétiques ayant un score d'Epworth élevé (≥ 12) était plus importante que dans le groupe témoin (15,5% versus 2,1%, $p = 0,02$). Toutefois, les causes de somnolence n'étaient pas étudiées et la fréquence augmentée des troubles respiratoires nocturnes chez les patients diabétiques de type 2 pouvait expliquer en partie l'élévation de ce score d'Epworth.

Ainsi, les patients diabétiques semblent présenter plus de difficultés d'endormissement et de troubles de la continuité du sommeil. La nycturie et/ou les douleurs musculosquelettiques responsables de réveils nocturnes peuvent expliquer en partie l'insomnie de maintien du sommeil souvent rapportée par ces patients.

Insomnie et risque de diabète

En 2004, une étude prospective a recherché à l'inverse si les perturbations du sommeil pouvaient être responsables d'une augmentation du risque de développer un diabète [9]. Un groupe de 6599 hommes sains, âgés en moyenne de $44,5 \pm 4,0$ ans, ont été suivis pendant $14,8 \pm 2,4$ années. Parmi eux, 9,3% rapportaient des difficultés à s'endormir ou prenaient des hypnotiques et 2,4% d'entre eux rapportaient les deux phénomènes. Au cours du suivi, 4,3% des sujets ont développé un diabète. Les résultats montrent que les difficultés d'endormissement et l'utilisation régulière d'un hypnotique sont associées au risque de développer un diabète après ajustement sur l'âge, les facteurs de risque biologique, le mode de vie, les antécédents familiaux de diabète et le niveau social (*odds ratio* [OR] = 1,52 ; IC à 95% = 1,05–2,20). Dans cette étude, un sous-groupe de 1551 sujets a bénéficié d'une mesure objective de la glycémie tandis que pour les autres sujets du groupe de l'étude, le diabète était dépisté à l'aide d'un questionnaire. Dans ce sous-groupe avec dosage de la glycémie, les difficultés d'endormissement étaient associées à un OR de 1,67 de développer un diabète (IC à 95% = 1,00–2,79) et la consommation régulière d'hypnotiques associée à un OR de 2,01 (IC à 95% = 1,01–3,99). Cependant, la principale limite de cette étude réside en l'absence de mesure objective concernant les troubles du sommeil. En effet, l'ensemble de ces données sont déclaratives. De plus, ces résultats ne permettent pas d'être généralisés aux femmes. Enfin, la dépression étant souvent associée à l'insomnie [10] et au risque de diabète [11], il est difficile de savoir dans cette étude ce qui revient à l'insomnie ou à une dépression non diagnostiquée.

Toutefois, une autre étude suédoise retrouvait des résultats similaires [12]. La détresse psychologique incluant insomnie, fatigue, anxiété, augmentait le risque de prédiabète et de diabète de type 2 chez les hommes suédois d'âge moyen. En revanche, cette association n'était pas retrouvée chez les femmes.

Enfin, un travail récent a démontré que l'insomnie chronique avec durée raccourcie de sommeil (inférieure à cinq heures) pouvait augmenter le risque de diabète (OR = 2,95 ;

IC à 95 % = 1,24–7,05). D'une façon globale, l'insomnie augmenterait le risque de diabète de façon significative avec un OR de 1,84 (IC à 95 % = 1,05–3,20, $p < 0,05$). La principale limite de ce travail est le faible nombre de sujets diabétiques au sein de chaque sous-groupe étudié [13].

Diabète et syndrome des jambes sans repos

Le syndrome des jambes sans repos est un trouble fréquent dont la prévalence est estimée à environ 10 % de la population adulte [14–16]. Ce syndrome est responsable d'insomnie et de somnolence diurne. C'est un trouble sensitivomoteur caractérisé par une sensation désagréable dans les jambes et une envie de les mobiliser. Il survient au repos, le plus souvent le soir ou en début de nuit.

Actuellement, des liens entre diabète et syndrome des jambes sans repos sont suspectés.

Études épidémiologiques de prévalence

La prévalence du syndrome des jambes sans repos est difficile à évaluer chez les patients diabétiques.

Une étude menée en 2000 retrouvait parmi les patients présentant un syndrome des jambes sans repos, 21 % de patients diabétiques soit une prévalence sept fois plus élevée que dans la population générale [14].

Par ailleurs, en 2005, une étude brésilienne montrait l'existence d'un syndrome des jambes sans repos chez 27 % des patients diabétiques [17]. Cette étude a analysé la présence d'un syndrome des jambes sans repos au sein d'un groupe de 100 patients diabétiques de type 2. Dans ce travail, le diagnostic de syndrome des jambes sans repos était établi à l'aide des critères définis par l'IRLSG. La qualité de sommeil était évaluée à l'aide du questionnaire de Pittsburgh (PSQI) et la somnolence grâce au score d'Epworth. Le diagnostic de polyneuropathie liée au diabète était porté cliniquement. Un syndrome des jambes sans repos a été retrouvé chez 27 patients. Une mauvaise qualité de sommeil (PSQI < 6) était retrouvée dans 45 % des cas et était associée à l'âge ($p = 0,04$), à la neuropathie périphérique ($p = 0,001$) et au syndrome des jambes sans repos ($p < 0,05$). L'analyse statistique des résultats révélait une association entre le syndrome des jambes sans repos et la présence d'une neuropathie périphérique (OR = 12,85 ; IC à 95 % = 2,83–58,40, $p = 0,001$). Cependant, chez 26 % des patients diabétiques, une somnolence élevée qui n'était pas liée à la présence d'un syndrome des jambes sans repos était également retrouvée. Compte tenu de l'objectif initial de cette étude, les différentes causes de cette somnolence diurne augmentée (troubles de l'humeur, médicaments sédatifs, troubles respiratoires au cours du sommeil) n'ont pas pu être précisées.

Ces différentes études montrent ainsi que le syndrome des jambes sans repos est fréquent chez le patient diabétique et peut être responsable d'une altération de la qualité de sommeil. Ces résultats soulignent l'intérêt de rechercher de façon plus systématique ce syndrome chez les patients diabétiques présentant une neuropathie périphérique.

Rôle de la neuropathie périphérique

Bien que les neuropathies périphériques, et particulièrement diabétiques, soient considérées comme des causes possibles de syndrome des jambes sans repos secondaires, cette association reste controversée.

En effet, cette association reste délicate à démontrer car il est difficile d'éliminer par l'électromyographie conventionnelle une atteinte des petites fibres sensitives chez les patients diabétiques souffrant d'un syndrome des jambes sans repos.

La polyneuropathie semble toutefois être le principal facteur de risque de syndrome des jambes sans repos chez les patients diabétiques mais elle ne semble expliquer que partiellement l'augmentation de prévalence observée de ce syndrome.

Dans leur étude, Merlino et al. ont comparé 124 patients diabétiques de type 2 à 87 patients témoins [18]. La présence d'un syndrome des jambes sans repos était définie cliniquement selon les critères proposés par l'IRLSG. La présence d'une polyneuropathie était appréciée cliniquement par un neurologue spécialisé. Un syndrome des jambes sans repos a été diagnostiqué chez 22 patients diabétiques (17,7 %) et chez cinq patients témoins (5,5 %) ($p < 0,04$). L'analyse multivariée retrouvait, comme seul facteur de risque indépendant de syndrome des jambes sans repos chez ces patients diabétiques de type 2, la présence d'une neuropathie périphérique (OR = 7,88 ; IC à 95 % = 1,34–46,28, $p < 0,02$).

L'étude de Skromro et al. en 2001 suggérait également le rôle de la polyneuropathie pour expliquer la prévalence accrue de syndrome des jambes sans repos chez les patients diabétiques [8], même si les résultats de leur étude ne mettaient pas en évidence d'augmentation significative de la prévalence du syndrome des jambes sans repos au sein du groupe de patients diabétiques par rapport aux patients témoins non diabétiques (24,1 % versus 12,5 %, $p = 0,1$).

Cependant, Merlino et al. vont plus loin pour expliquer la présence d'un syndrome des jambes sans repos chez les patients diabétiques et suggèrent un dysfonctionnement central du système nerveux [18]. En effet, des études chez le rat diabétique montrent des concentrations réduites de dopamine dans certaines zones cérébrales centrales comme le striatum et le diencéphale, deux structures importantes dans la physiopathologie du syndrome des jambes sans repos [19]. Ils formulent l'hypothèse d'une concurrence entre la diminution du contrôle inhibiteur de la dopamine sur la corne dorsale de la substance grise avec l'impulsion excitatrice nociceptive due à la neuropathie périphérique. Cependant, des études expérimentales seraient nécessaires pour confirmer ou non cette hypothèse. La principale limite de l'étude de Merlino et al. repose sur l'approche clinique du diagnostic de neuropathie ce qui ne permet pas de détecter de façon précise une atteinte des petites fibres nerveuses [20].

En 2009, une étude rétrospective sur une période de 18 mois vient renforcer l'idée que le syndrome des jambes sans repos observé chez les patients diabétiques est favorisé par l'existence d'une neuropathie périphérique. Cette étude a permis d'identifier un syndrome des jambes sans repos chez 23 patients diabétiques. Ces patients présentaient un diabète mal contrôlé et de nombreuses

comorbidités associées : 96 % avaient une neuropathie diabétique et 74 % un syndrome métabolique [21].

Prise en charge du syndrome des jambes sans repos

Il semble que la prise en charge de ce syndrome chez les patients diabétiques reste à améliorer. En effet, Cuellar et al. ont montré que seulement un tiers des patients diabétique de type 2 présentant ce syndrome était traité [22].

Or, les effets du syndrome des jambes sans repos chez le patient diabétique sur la qualité du sommeil, le contrôle glycémique, la somnolence, la fatigue et la dépression ont été étudiés récemment [23]. Dans cette étude pilote, 39 patients diabétiques de type 2 dont 18 avec un syndrome des jambes sans repos ont été comparés. Les patients avec syndrome des jambes sans repos avaient des scores à l'échelle de Pittsburgh (PSQI) plus perturbés concernant l'altération subjective de la qualité du sommeil ($p=0,0001$), la latence de sommeil ($p=0,040$), l'efficacité du sommeil ($p=0,035$), le dysfonctionnement diurne ($p=0,005$) et la prise de médicaments ($p<0,001$). Par ailleurs, une corrélation positive était retrouvée entre l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) et le score d'Epworth ($r=0,36$, $p=0,037$). Le score global du PSQI était également corrélé avec la fatigue ($r=0,58$, $p=0,002$) et la dépression ($r=0,74$, $p<0,001$). Cependant, cette étude ne permet pas de savoir si les effets observés sont liés au syndrome des jambes sans repos ou aux autres facteurs associés au diabète (dépression, hypertension, obésité, etc.). De plus, il manque à cette étude des données objectives et l'échantillon est de faible taille ce qui ne permet pas de généraliser les résultats obtenus.

En conclusion, le syndrome des jambes sans repos semble relativement fréquent chez les patients diabétiques et le mécanisme en cause serait lié à la neuropathie périphérique. Cependant, des études complémentaires sont indispensables pour préciser ces associations.

Diabète et autres troubles non respiratoires du sommeil

Diabète et narcolepsie

Très peu de publications concernent ce sujet probablement en raison du faible nombre de patients narcoleptiques. Des relations entre poids, obésité et narcolepsie sont suggérées sans que le mécanisme en cause ne soit clairement identifié. Il est probable que ce soit un ensemble de facteurs (somnolence, réduction de l'activité physique, traitements médicamenteux, déficit en orexine, etc.) qui entraîne la prise de poids observée chez les patients narcoleptiques.

D'un point de vue immunologique, la narcolepsie présente une association positive forte avec l'allèle DQB1*0602. Au contraire, l'allèle DQB1*0601 semble être protecteur vis-à-vis de la narcolepsie. Or, le diabète de type 1 est aussi caractérisé par l'existence d'haplotypes protecteurs, en particulier DRB1*1501, DQA1*0102 et DQB1*0602. L'haplotype DQB1*0602 serait celui qui conférerait la protection la plus forte contre le diabète de type 1. Ainsi, l'allèle DQB1*0602 présente un double paradoxe : elle confère une

protection forte contre le diabète de type 1 mais une forte susceptibilité pour la narcolepsie [24,25].

Diabète et troubles du rythme circadien

Les troubles du rythme circadien peuvent générer pour les jeunes patients diabétiques traités par insuline un problème supplémentaire dans la gestion du diabète. Un cas clinique paru en 1997 rapporte l'histoire d'un patient de 37 ans présentant un syndrome de retard de phase associé à un diabète dû à une mutation mitochondriale A → G en position 3243. Sa sœur présentait la même mutation et souffrait également d'un retard de phase. Il était suggéré par l'article que les troubles du sommeil pouvaient être en rapport avec cette mutation 3243 [26].

Un article récent a comparé par actimétrie la présence de troubles du rythme circadien chez 19 patients diabétiques de type 2 et chez 19 sujets témoins. Les résultats retrouvaient des troubles du rythme circadien plus fréquents parmi les patients diabétiques. Il est possible que les interactions entre rythme circadien, perturbations du sommeil et facteurs immunologiques puissent influencer la progression du diabète et inversement [27].

Hypoglycémie nocturne et sommeil

L'hypoglycémie nocturne est fréquente chez les patients diabétiques de type 1 et ses conséquences peuvent être sévères, voire fatales.

Les interactions entre sommeil et hypoglycémie ont notamment été étudiées chez des enfants diabétiques de type 1 [28]. Dans cette étude, les hypoglycémies nocturnes sévères étaient associées à une augmentation de l'efficacité du sommeil et à une augmentation du sommeil à ondes lentes. Le sommeil semblait inhiber la réponse d'éveil à une hypoglycémie car les épisodes d'hypoglycémie n'étaient pas associés à une activation du système sympathique. Les éveils nocturnes survenaient suite à un changement rapide des niveaux de glucose indépendamment des taux absolus.

Par ailleurs, la durée de sommeil pourrait jouer sur la régulation homéostatique du glucose. Une nuit courte de 4,5 heures entraînerait en effet une diminution des niveaux circulants de glucagon [29].

Enfin, il existe probablement une altération des mécanismes d'éveil en réponse à une hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 1 [30]. Normalement, les éveils suite à une hypoglycémie sont associés à une augmentation de la contre-régulation hormonale (augmentation de l'épinéphrine, de la norépinéphrine, etc.). Cette réponse serait diminuée en deuxième partie de nuit, ce qui expliquerait un nombre plus important d'hypoglycémies nocturnes observées en fin de nuit chez les sujets diabétiques [31].

Conclusion

De nombreux points restent encore à éclaircir pour expliquer les relations entre sommeil et diabète. Il semble néanmoins que d'autres orientations diagnostiques peuvent être envisagées en dehors du syndrome d'apnées obstructives du sommeil pour expliquer le mauvais sommeil des patients diabétiques. La recherche d'un syndrome des jambes sans repos

ou d'une insomnie est un élément important à prendre en compte dans la prise en charge de ces patients. La prise en compte de l'amélioration de la qualité du sommeil comme élément déterminant de qualité de vie des patients diabétiques nous semble un message important de santé publique compte tenu des hautes prévalences de l'insomnie et du diabète dans la population générale. De plus, les pathologies non respiratoires du sommeil associées au diabète pourraient elles aussi avoir des conséquences cardiovasculaires comme le suggère une publication récente [32]. Dans cette étude menée sur 20 volontaires diabétiques de type 1, la durée de sommeil semblait être un déterminant plus important que le syndrome d'apnées du sommeil pour la non chute de la pression artérielle la nuit (*non dipping*). Or, celle-ci est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Cela ouvre donc de nouvelles perspectives de recherche concernant les implications de ces pathologies associées du sommeil d'origine non respiratoires.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Ricordeau P, Weill A, Vallier N, et al. The prevalence and cost of diabetes in metropolitan France: what trends between 1998 and 2000? *Diabetes Metab* 2003;29:497–504.
- [2] Hirtzlin I, Fagot-Campagna A, Girard-Le Gallo I, et al. Screening for diabetes in France: data from the 2000-2001 cohort of the national medical insurance system. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2004;52:119–26.
- [3] Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al. Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003;26:702–9.
- [4] Gislason T, Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints. An epidemiological study of 3201 Swedish men. *Acta Med Scand* 1987;221:475–81.
- [5] Hyppa MT, Kronholm E. Quality of sleep and chronic illnesses. *J Clin Epidemiol* 1989;42:633–8.
- [6] Akestedt T, Nilsson PM. Sleep as a restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003;254:6–12.
- [7] Sridhar GR, Madhu K. Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;23:183–6.
- [8] Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, Kryger MH. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med* 2001;2:417–22.
- [9] Nilsson P, Roost M, Engstrom G, et al. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care* 2004;27:2464–9.
- [10] Ohayon MM, Caulet M, Lemoine P. Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Compr Psychiatry* 1998;39:185–97.
- [11] Golden SH, Williams JE, Ford DE, et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2004;27:429–35.
- [12] Eriksson AK, Ekblom A, Granath F, et al. Psychological distress and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes in a prospective study of Swedish middle-aged men and women. *Diabet Med* 2008;25:834–42.
- [13] Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:1980–5.
- [14] Phillips BA, Young T, Finn L, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137–41.
- [15] Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006;7:545–52.
- [16] Tison F, Crochard A, Leger D, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005;65:239–46.
- [17] Lopes LA, Lins CdMM, Adeodato VG, et al. Restless leg syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2633–6.
- [18] Merlino G, Fratticci L, Valente M, et al. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep* 2007;30:866–71.
- [19] Gallego M, Setien R, Izquierdo MJ, et al. Diabetes induced biochemical changes in central and peripheral catecholaminergic systems. *Physiol Res* 2003;52:735–41.
- [20] Gemignani F, Brindani F, Marbini A. Restless legs syndrome and diabetic neuropathy. *Sleep* 2008;31:307.
- [21] Greco D, Gambina F, Pisciotto M, et al. Clinical characteristics and associated comorbidities in diabetic patients with restless legs syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:496–9.
- [22] Cuellar NG, Ratcliffe SJ. Restless legs syndrome in type 2 diabetes: implications to diabetes educators. *Diabetes Educ* 2008;34:218–34.
- [23] Cuellar NG, Ratcliffe SJ. A comparison of glycemic control, sleep, fatigue, and depression in type 2 diabetes with and without restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2008;4:50–6.
- [24] Siebold C, Hansen BE, Wyer JR, et al. Crystal structure of HLA-DQB1*0602 that protects against type 1 diabetes and confers strong susceptibility to narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1999–2004.
- [25] Caillat-Zucman S. molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue Antigens* 2008;73:1–8.
- [26] Suzuki Y, Taniyama M, Hata T, et al. Sleep-wake dysrhythm in mitochondrial diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;35:61–2.
- [27] Tsujimura T, Matsuo Y, Keyaki T, et al. Correlations of sleep disturbance with the immune system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85:286–92.
- [28] Pillar G, Schusheim G, Weiss R, et al. Interactions between hypoglycemia and sleep architecture in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2003;142:163–8.
- [29] Schmid SM, Jauch-Chara K, Hallschmid M, et al. Mild sleep restriction acutely reduces plasma glucagon levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5169–73.
- [30] Schutles B, Jauch-Chara K, Gais S, et al. Defective awakening response to nocturnal hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med* 2007;4:e69.
- [31] Jauch-Chara K, Hallschmid M, Gais S, et al. Awakening and counterregulatory response to hypoglycaemia during early and late sleep. *Diabetes* 2007;56:1938–42.
- [32] Borel AL, Benhamou PY, Baguet JP, et al. Short sleep duration is associated with a blood pressure nondipping pattern in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1713–5.